



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Marcadores biológicos detectables en suero utilizados en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer

Serum biological markers used in the diagnosis of Alzheimer's disease



Autora

Julia Sánchez Auseré

Directora

María Soledad Soria Aznar

Facultad de Medicina

Curso 2021-2022

Agradecimientos

A mi tutora, Marisol Soria, por haberme propuesto este tema de investigación y por haberme guiado durante todo el proceso con paciencia y mucha vocación docente.

A mi familia, a mis amigos y a todos los que han formado parte, de una forma u otra, de esta etapa tan bonita de Universidad.

ÍNDICE

Listado de abreviaturas	1
Resumen y palabras clave	2
<i>Abstract and key words</i>	3
1. Introducción.....	4
1.1. Demencia y enfermedad de Alzheimer	4
1.2. Fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer	4
1.3. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer	7
1.3.1. Criterios del grupo de Dubois.....	7
1.3.2. Criterios NIAA-AA	9
2. Justificación y objetivos	11
3. Material y métodos	12
4. Resultados.....	15
4.1. Revisión bibliográfica	15
4.1.1. Tipos de biomarcadores	15
4.1.2. Sistema de clasificación AT(N)	18
4.1.3 Utilidad de los biomarcadores	19
4.2. Revisión sistemática	21
5. Discusión	25
6. Conclusiones	31
7. Referencias bibliográficas.....	33

LISTADO DE ABREVIATURAS

- **LCR:** Líquido cefalorraquídeo.
- **EA:** Enfermedad de Alzheimer.
- **A β** “Amyloid Beta”: β -Amiloide.
- **P-tau** “Tau phosphorylated”: Tau fosfoforilada.
- **T-tau** “Total tau”: Tau total
- **NfLs** (“Neurofilament light chains”): Cadenas ligeras de neurofilamentos.
- **APP** (“Amyloid precursor protein”): Proteína precursora amiloidea.
- **TCE:** Traumatismos craneoencefálicos.
- **NINCDS-ADRDA:** Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y de la Comunicación y de Accidentes Cerebrovasculares y Asociación de Enfermedad de Alzheimer y Trastornos Relacionados.
- **NIA-AA:** Instituto Nacional del Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer.
- **CIE-10:** Clasificación Internacional de las enfermedades.
- **DSM-V:** Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales.
- **MMSE:** Mini-examen del estado mental.
- **RMN:** Resonancia magnética.
- **PET:** Tomografía por emisión de positrones.
- **N:** Tamaño de la muestra.

RESUMEN

- **INTRODUCCIÓN.** La medida y cuantificación de las proteínas beta amiloide (A β) y tau fosforilada (p-tau) en el líquido cefalorraquídeo (LCR), y la evaluación mediante técnicas de neuroimagen del depósito de amiloide cerebral revolucionó el modo de estudiar la enfermedad de Alzheimer (EA), permitiendo detectar en vivo, y en estadios presintomáticos, esta patología. El próximo paso para la detección de esta enfermedad, está orientado a la búsqueda de biomarcadores en sangre específicos de la EA, lo que posibilitaría un diagnóstico temprano y preciso a través de técnicas menos invasivas y más económicas.
- **OBJETIVOS.** Exposición de los distintos tipos de marcadores biológicos empleados para el diagnóstico de la EA y su correspondiente aplicación y utilidad en la práctica clínica, a través de una revisión bibliográfica y evaluación del rendimiento diagnóstico de los biomarcadores plasmáticos para el diagnóstico preclínico de la EA, tras la realización de una revisión sistemática.
- **MATERIAL Y MÉTODOS.** Para realizar la revisión bibliográfica se han llevado a cabo 2 búsquedas diferentes en la base de datos de Pubmed, aplicando el filtro “last year” y “last 5 years”, respectivamente, seleccionando finalmente 10 artículos. Para realizar la revisión sistemática se han llevado a cabo 2 búsquedas diferentes en las bases de datos de Pubmed y Web of Science, aplicando el filtro “last 5 years”. Del conjunto de los 83 artículos que aparecieron, se realizó una revisión exhaustiva y tras la aplicación de los criterios de inclusión-exclusión en la selección final fueron incluidos 26 artículos en total.
- **RESULTADOS.** Los biomarcadores plasmáticos de la EA pueden ser detectados en estadios preclínicos de la enfermedad. El aumento de las proteínas p-tau181 y p-tau217 y el descenso del cociente A β 42/A β 40 permiten detectar la demencia por EA y, sus niveles en sangre están relacionados con los hallazgos típicos de la EA en neuroimagen. Por otra parte, el aumento de cadenas ligeras de neurofilamentos (NfLs) en plasma refleja neurodegeneración y daño neuronal, aunque este biomarcador es menos específico para su diagnóstico.
- **CONCLUSIONES.** Los resultados obtenidos hasta el momento son prometedores, pero se requiere un mayor número de estudios y análisis más detallados que permitan corroborar la utilidad y precisión de los biomarcadores séricos como posibles marcadores de detección, diagnóstico, pronóstico o seguimiento de la EA.
- **PALABRAS CLAVE.** Enfermedad de Alzheimer; biomarcadores plasmáticos; diagnóstico; proteína tau; proteína amiloide.

ABSTRACT

- **BACKGROUND.** Measurement and quantification of amyloid beta (A β) and phosphorylated tau (p-tau) proteins in cerebrospinal fluid (CSF), and neuroimaging evaluation of cerebral amyloid deposition transformed the way of studying Alzheimer's disease (EA), allowing to detect in vivo, and in presymptomatic stages, this change. The next step for the detection of this disease, which would imply less complexity and lower cost for obtaining samples, is aimed at the detection of specific AD biomarkers in blood, which would allow an early and accurate diagnosis through less invasive and cheaper techniques.
- **OBJECTIVES.** Exposure of the different types of biological markers used for the diagnosis of AD and their corresponding application and utility in clinical practice, through a literature review and evaluation of the diagnostic performance of plasma biomarkers for the preclinical diagnosis of AD, after conducting a systematic review.
- **MATERIAL AND METHODS.** To carry out the bibliographic review, 2 different searches have been performed in the Pubmed database, applying the filter "last year" and "last 5 years", respectively, finally selecting 10 articles. To carry out the systematic review, 2 different searches have been performed in the Pubmed and Web of Science databases, applying the "last 5 years" filter. Of the set of 83 articles that appeared, an exhaustive review was accomplished and after applying the inclusion-exclusion criteria in the final selection, a total of 26 articles were included.
- **RESULTS.** Plasma biomarkers of AD can be detected in preclinical stages of the disease. The increase in p-tau181 and p-tau217 proteins and the decrease in the A β 42/A β 40 ratio make it possible to detect AD dementia, and their blood levels are related to the typical findings of AD in neuroimaging. On the other hand, the increase in neurofilament light chains (NfLs) in plasma reflects neurodegeneration and neuronal damage, although this biomarker is less specific for the diagnosis of AD.
- **CONCLUSIONS.** The results obtained to date are promising, but a greater number of studies and more detailed analyzes are required to corroborate the usefulness and precision of serum biomarkers as possible markers for the detection, diagnosis, prognosis or monitoring of AD.
- **KEYWORDS.** Alzheimer's disease; plasma biomarkers; diagnosis; tau protein; amyloid protein.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Demencia y enfermedad de Alzheimer

La demencia es un síndrome clínico caracterizado por la disminución progresiva de dos o más dominios cognitivos, incluidos la memoria, el lenguaje, la función ejecutiva y visual-espacial, la personalidad y el comportamiento, lo que provoca la pérdida de la capacidad para realizar actividades instrumentales y/o básicas de la vida diaria. La EA es, con diferencia, la causa más común de demencia, representado hasta el 80 % de todos los casos, con una prevalencia que continúa en ascenso debido al envejecimiento de la población mundial. Esta enfermedad está basada en cambios neurodegenerativos caracterizados por una acumulación anormal en el cerebro de la proteína beta-amiloide (A β) que forma placas que se acumulan en los espacios entre las células nerviosas, y de la proteína tau que forma ovillos neurofibrilares que se acumulan en el interior de las células. Ambas son las sospechosas de causar el daño y la muerte neuronal características de esta enfermedad ⁽¹⁾.

Actualmente, esta enfermedad afecta a más de 35 millones de personas en todo el mundo y el impacto clínico y económico de la misma es similar al del cáncer o al de las enfermedades cardiovasculares en términos de morbilidad y mortalidad. La EA afecta mayoritariamente a los adultos mayores de 65 años, ya que, su prevalencia aumenta exponencialmente con la edad, factor de riesgo conocido más importante. Solo el 1-3% de la población se ve afectada a los 60 años, frente al 20-25% a los 85 años. Sin embargo, en las formas hereditarias (mutaciones en los cromosomas 1, 14 y 21, correspondiendo a los genes de las presenilinas 2 y 1 y de la proteína precursora amiloide, respectivamente) la EA puede aparecer a los 40 años o incluso antes ⁽²⁾.

1.2. Fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer

Esta enfermedad se caracteriza por un proceso neurodegenerativo que viene determinado clásicamente por dos secuencias patológicas distintas: Depósitos intercelulares de placas formadas por la proteína β -amiloide y ovillos neurofibrilares intracelulares compuestos por la proteína tau hiperfosforilada (p-tau).

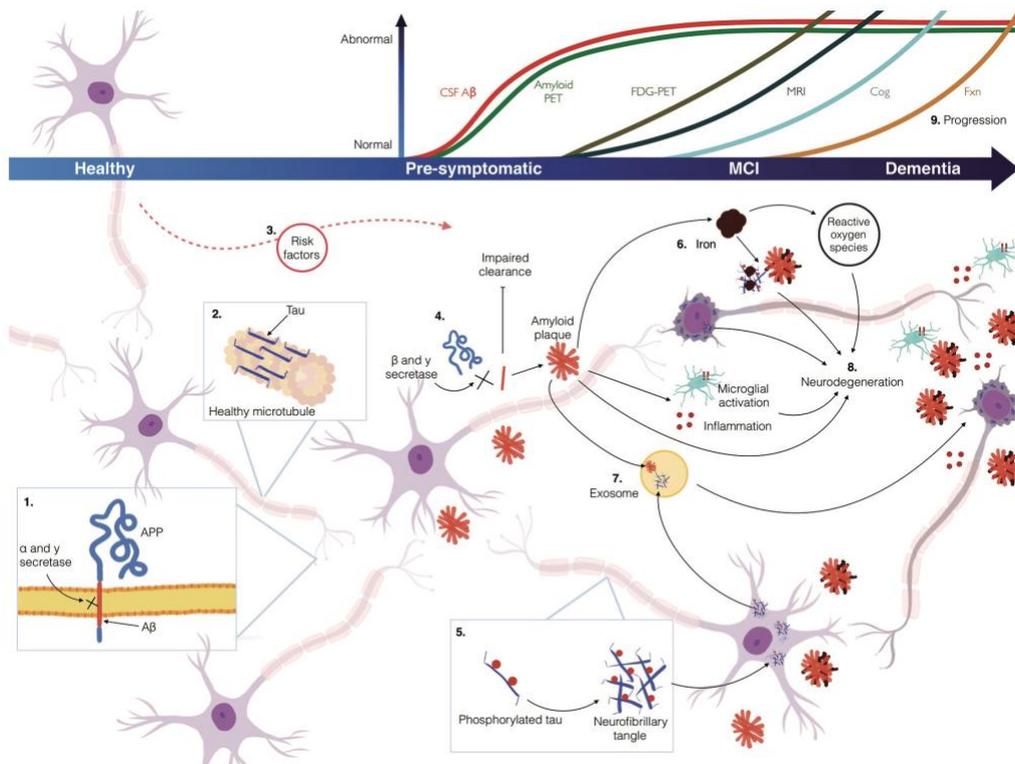


Figura 1. Fisiopatología de la Enfermedad de Alzheimer. Fuente: Eratne D, Loi SM, Farrand S, Kelso W, Velakoulis D, Looi JCL. Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Australas Psychiatry*. 2018;26(4):347-57.

1. La proteína precursor de amiloide (APP) y la beta amiloide ($A\beta$) son proteínas transmembrana que se encuentran fundamentalmente en las sinapsis y que, en el procesamiento no amiloidogénico saludable, son escindidas por la α -secretasa y por la γ -secretasa y procesadas y eliminadas en consecuencia.
2. En ausencia de enfermedad, la proteína tau funciona como estabilizadora de los microtúbulos en los axones neuronales.
3. Hay múltiples factores de riesgo asociados con la EA: el más importante de ellos es que el riesgo de padecer esta enfermedad aumenta drásticamente con la edad. Asimismo, es más común en mujeres, particularmente en aquellas mayores de 80 años. Con respecto a los traumatismos craneoencefálicos (TCE), hay estudios retrospectivos y experimentales que lo asocian con un mayor riesgo de EA. Por último, cada vez hay más pruebas que aseguran que el estilo de vida y otros factores de riesgo modificables (tabaquismo, hipertensión, obesidad, diabetes, inactividad física y mental, baja educación, depresión y dieta) juegan un papel muy importante en desarrollo de la demencia. Aunque existe incertidumbre con respecto a los mecanismos subyacentes relacionados con estos factores y su papel en la aparición, gravedad y progresión de la patología de la EA estos factores de riesgo deben abordarse, ya que se ha visto que

aproximadamente un tercio de la EA en todo el mundo podría deberse a factores de riesgo potencialmente modificables.

4. En el procesamiento amiloidogénico anormal, la APP es procesada por la β -secretasa seguida de la γ -secretasa, lo que da como resultado fragmentos de proteína A β (en particular, A β 42). Este aumento de la acumulación, junto con el deterioro de la eliminación, da como resultado agregaciones en forma de placas extracelulares. Se sabe que el procesamiento, la eliminación y la acumulación anormal de la proteína A β ocurren décadas antes del inicio de los síntomas clínicos de la EA.
5. Asimismo, como podemos ver en la figura 1, en los estados patológicos se produce una hiperfosforilación de la proteína tau, lo que da como resultado la desestabilización de los microtúbulos y la formación de ovillos neurofibrilares, que se encuentran principalmente en el cuerpo neuronal.
6. También se ha constatado una desregulación del hierro cerebral y su consiguiente acumulación, que dan como resultado especies reactivas de oxígeno y daño oxidativo, lo que en última instancia promueve la neurodegeneración.
7. Cada vez hay más evidencia de que los exosomas (microvesículas involucradas en el procesamiento de desechos y la comunicación interneuronal) están involucrados en un transporte "prionoide" de placas y ovillos, lo que se traduce en la diseminación de la enfermedad a otras áreas del cerebro.
8. La acumulación de estas proteínas patógenas y de los radicales libres dan lugar a una activación microglial, inflamación, daño mitocondrial, estrés oxidativo, déficit de neurotransmisores (particularmente acetilcolina), disfunción sináptica y, en última instancia, muerte neuronal.
9. Los cambios más tempranos en los biomarcadores, de los que hablaremos más adelante, ocurren hasta décadas antes del inicio de los síntomas clínicos, con reducción de la proteína A β en el líquido cefalorraquídeo y evidencia de depósito de amiloide en la tomografía por emisión de positrones. A esto le siguen cambios en las imágenes funcionales y luego en las imágenes estructurales, antes de la aparición de los síntomas y del deterioro cognitivo ⁽³⁾.

1.3. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer

En años recientes se han publicado dos conjuntos de criterios que han resultado verdaderamente innovadores en relación con el diagnóstico de la demencia y la EA. Son los denominados criterios de Dubois et al y la actualización de los criterios NINCDS-ADRDA, que

fueron revisados en 2011 y constituyen ahora los denominados criterios NIA-AA. Ambos criterios han supuesto un importante avance en la conceptualización de la EA y en la búsqueda de un diagnóstico precoz de la misma ⁽⁴⁾.

El **grupo de Dubois** ha establecido una serie de criterios para el diagnóstico de la EA, no siendo de aplicación para otro tipo de demencia. En este caso, el núcleo desde el punto de vista clínico consiste en la afectación gradual y progresiva de la memoria episódica, aislada o asociada con otras alteraciones cognitivas, pero siempre objetivada mediante los resultados de tests neuropsicológicos (MMSE, test del reloj, la fluencia semántica...). A este hallazgo clínico ha de sumarse la presencia de biomarcadores como la atrofia en el lóbulo temporal medial evidenciada por resonancia magnética (RMN), la alteración de los biomarcadores en LCR, alteraciones de pruebas de neuroimagen funcional con PET o una mutación autosómica dominante en un familiar de primer grado. Los criterios de exclusión para este grupo incluyen la rapidez de instauración del cuadro, la presencia de enfermedades psiquiátricas o de condiciones médicas o farmacológicas que puedan justificar la clínica, así como la existencia de datos que sugieran otro origen neurodegenerativo⁽⁵⁾. Una clara ventaja de estos criterios es la inclusión de estudios de biomarcadores y de imagen específicos para la EA, como la Tomografía de Emisión de Positrones (PET)⁽⁶⁾.

A diferencia de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10) o del "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders" (DSM-V), otros criterios diagnósticos considerados de menor especificidad para el diagnóstico de la EA⁽⁶⁾, este grupo sí clasifica dentro de esta enfermedad los diferentes estados pre-clínicos de la misma. De esta forma, podemos distinguir diferentes fases dentro de la EA [tabla 1]:

- Estado asintomático con riesgo de padecer EA: se puede sospechar por la presencia de amiloidosis cerebral o por cambios sugestivos en el LCR en relación con las concentraciones de proteína amiloide β 42, t-tau y p-tau. En este caso no existe evidencia suficiente que permita conocer el valor predictivo de estos hallazgos.
- EA presintomática: esta definición se aplica a los individuos que desarrollarán la enfermedad, pero aún no muestran síntomas. Esto sólo es predecible en familias afectadas por formas monogénicas autosómicas dominantes (mutaciones conocidas).
- EA prodrómica: consiste en una etapa sintomática temprana caracterizada por la aparición de signos clínicos, incluyendo el compromiso de memoria episódica, que no afectan las actividades instrumentales de la vida diaria y son insuficientes para el

diagnóstico de demencia y en la cual se detecta la presencia de marcadores biológicos en LCR o neuroimágenes que apoyan la sospecha de cambios patológicos compatibles con EA.

- Demencia de la EA: etapa durante la cual los síntomas cognitivos son lo suficientemente severos como para interferir con el funcionamiento social y las actividades instrumentales de la vida diaria. En este caso se pueden reconocer formas típicas, atípicas y mixtas:
 - EA típica: fenotipo clínico más común de la EA, caracterizado por el déficit progresivo temprano de la memoria episódica que se mantiene dominando el cuadro hasta estadios tardíos de la enfermedad, asociado con otros trastornos cognitivos (disfunción ejecutiva, trastornos del lenguaje, praxias y procesamiento visual complejo) y trastornos neuropsiquiátricos. El diagnóstico es reforzado por la presencia de uno o más marcadores biológicos de EA in vivo.
 - EA atípica: este término se reserva para las formas menos comunes y bien caracterizadas de presentación de la enfermedad, incluyendo afasia progresiva primaria no fluente, afasia logopénica, la variante frontal de la EA y la atrofia cortical posterior. El diagnóstico, como en el caso anterior, debe ser reforzado por la presencia de uno o más marcadores biológicos de EA in vivo.
 - EA mixta: este término se reserva para los pacientes en los que se cumplen plenamente los criterios diagnósticos de EA pero presentan al mismo tiempo evidencia clínica o biológica o hallazgos en neuroimagen de otros trastornos tales como enfermedad cerebrovascular o demencia con cuerpos de Lewy ⁽⁷⁾.

	Diagnóstico de EA	Fallos en tests específicos de memoria	Evidencia de biomarcadores <i>in vivo</i>	Requerimientos adicionales
Deterioro cognitivo leve	No	No	No	Ausencia de síntomas o biomarcadores específicos de EA
Estado asintomático a riesgo de EA	No	No	Sí	Ausencia de síntomas de EA
EA presintomática	No	No	No requeridos	Asintomático, pero presencia de mutación monogénica
EA prodrómica	Sí	Sí	Sí	Ausencia de demencia
EA típica	Sí	Sí	Sí	No
EA atípica	Sí	No requeridos	Sí	Clínica atípica
Demencia tipo Alzheimer	Sí	Sí	Sí	Presencia de demencia
Demencia tipo Alzheimer mixta	Sí	Sí	Sí	Demencia tipo Alzheimer y otros cuadros demenciales comórbidos

Tabla 1. Características de las entidades clínicas de la Enfermedad de Alzheimer según Dubois et al. Fuente: López-Álvarez J, Agüera-Ortiz LF. Nuevos criterios diagnósticos de la demencia y la enfermedad de Alzheimer: una visión desde la psicogeriatría. *Psicogeriatría*. 2015;5(1):3-14.

Con estos nuevos criterios se acoplan los datos clínicos, bioquímicos, radiológicos y anatomopatológicos, estableciéndose una definición clínico-biológica mucho más certera de la enfermedad de Alzheimer, lo que facilita el diagnóstico de alta probabilidad desde el principio, alejándose del método habitual anterior de identificar el deterioro cognitivo primero y buscar la causa de la enfermedad más adelante y por exclusión ⁽⁵⁾.

En segundo lugar, se encuentran los **criterios NIA-AA**. Estos surgieron a raíz de que, en 2011, el grupo dirigido por McKhan planteara actualizar los criterios NINCDS-ARDRA de 1984 de su misma autoría. La propuesta surgió del trabajo conjunto de grupos pertenecientes al “National Institute of Aging” estadounidense (NIA) y la “Alzheimer’s Association” (AA) dando lugar a los criterios NIA-AA, que se ocupan del diagnóstico de la demencia en general y de la EA en particular ⁽⁴⁾. En este caso se hizo una distinción entre la EA preclínica, la EA prodrómica y la demencia por EA en fase temprana y tardía:

- EA preclínica: etapa que se presenta antes de hacerse evidente el deterioro cognitivo leve, en la que los individuos todavía no han manifestado los síntomas de la enfermedad, pero poseen cifras anormales de biomarcadores⁽⁴⁾.

- EA prodrómica: fase sintomática que precede a la EA, generalmente llamada deterioro cognitivo leve, ya que se manifiestan síntomas que no son suficientemente severos para cumplir criterios de EA. Esta designación se suele usar en personas con riesgo para el desarrollo de demencia⁽⁸⁾.
- EA en fase temprana: corresponde a aquella etapa en la que se experimentan lapsos de memoria y problemas para encontrar palabras adecuadas, cambios de humor y pérdida de confianza y afecta a las actividades diarias de la persona. Por la sintomatología inespecífica este subtipo también se ha denominado presentación clínica atípica⁽⁴⁾.
- EA en fase tardía: también llamada esporádica. Es la que se inicia alrededor de los 65 años y es la forma más común de la enfermedad. Al ser esta entidad la forma habitual de presentación de la EA, se la ha denominado presentación clínica típica⁽⁴⁾.

Sin embargo, basado en la relevancia de los biomarcadores que serán expuestos en la revisión bibliográfica, el NIA-AA propuso, en mayo de 2018, una definición biológica de la enfermedad para comprender y caracterizar mejor la secuencia de eventos que conducen al deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer, considerándola como un proceso continuo en lugar de tres entidades clínicamente distintas. Este cambio de paradigma fue impulsado en vista a la precisión de los biomarcadores específicos que caracterizan a esta enfermedad, y que permiten una mejor comprensión de la propagación de las lesiones cerebrales. Por lo tanto, una definición fiable y universalmente aceptada de la enfermedad de Alzheimer permitió abrir nuevas perspectivas en el diagnóstico y en la investigación terapéutica ⁽²⁾.

Actualmente, el término “enfermedad de Alzheimer” se refiere a un conjunto de cambios neuropatológicos y, por lo tanto, se define in vivo por los biomarcadores y post mortem por la autopsia, y no por síntomas clínicos⁽⁸⁾. Es por ello por lo que el “gold standard” empleado hoy en día para el diagnóstico etiológico de la EA es la evaluación neuropatológica.

La publicación de una serie de autopsias de 2661 cerebros realizada en 1997 reveló que los depósitos cerebrales de proteína β -amiloide ($A\beta$) y de proteína tau característicos de la enfermedad de Alzheimer pueden preceder a la aparición de síntomas clínicos, ya que como se ha nombrado anteriormente, en el estadio preclínico de la EA puede haber exclusivamente cambios neuropatológicos cerebrales y biomarcadores anormales estando el individuo asintomático, sugiriendo que un enfoque diagnóstico clínico único sería inapropiado⁽²⁾.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Una barrera importante para la identificación temprana de pacientes con riesgo de padecer demencia por EA es la falta de protocolos para el diagnóstico preclínico de la misma. Hoy en día, constituye un verdadero reto en la investigación la búsqueda de biomarcadores plasmáticos que permitan a través de técnicas menos invasivas y más económicas, detectar el desarrollo de la EA antes de la aparición de la sintomatología, permitiendo de esa manera un manejo terapéutico adecuado desde el comienzo de la enfermedad.

El diagnóstico de la EA en fases preclínicas brindaría la oportunidad de poder derivar a estos pacientes a ensayos clínicos sobre futuros tratamientos previos a su aprobación y comercialización, ya que se ha visto que los fármacos que están ahora mismo en estudio son más eficaces si se administran en la etapa presintomática de la enfermedad, siendo uno de sus principales propósitos el intentar frenar la progresión de la misma, y resultando ineficaces si se administran cuando la enfermedad está establecida y en una fase avanzada⁽⁹⁾.

Para abarcar el tema en su totalidad, se han llevado a cabo dos revisiones, una bibliográfica y otra sistemática, cuyos objetivos se enumeran a continuación:

- Revisión bibliográfica:
 - Exposición de los distintos tipos marcadores biológicos empleados para el diagnóstico de la EA y su aplicación y utilidad en la práctica clínica.
- Revisión sistemática:
 - Evaluar el rendimiento diagnóstico de los biomarcadores plasmáticos, es decir, si pueden ser de utilidad para el diagnóstico preclínico de la EA en personas con mayor riesgo de padecer esta patología.
 - Comprobar si las concentraciones de los biomarcadores plasmáticos están en relación con la evolución de la EA y si son capaces de predecir el grado de deterioro cognitivo y, por lo tanto, la gravedad de la enfermedad.
 - Verificar si existe correlación entre las cifras de los biomarcadores en plasma y en LCR y si concuerdan con los hallazgos detectados en neuroimagen y con el nivel de atrofia cerebral.
 - Estudiar si la trayectoria longitudinal de los biomarcadores plasmáticos permite distinguir la demencia por EA de la demencia por otros trastornos neurodegenerativos.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de estas dos revisiones se han llevado a cabo varios tipos de búsquedas en diferentes bases de datos.

En primer lugar, para la revisión bibliográfica, con el objetivo de ponerse en contexto con el tema a desarrollar y ampliar los conocimientos sobre la EA y los biomarcadores empleados y validados para su diagnóstico preclínico se hicieron una serie de búsquedas en la base de datos de PubMed introduciendo los términos que se enumeran a continuación.

1. En la primera búsqueda se introdujeron los términos MeSH “Alzheimer” y “Biomarkers” con la siguiente ecuación de búsqueda:

(Alzheimer[MeSH Terms]) AND (Biomarkers[MeSH Terms])

Se obtuvieron 3224 resultados, pero para concretar un poco más la búsqueda, se aplicaron los siguientes filtros: “Systematic review” y “last year”, obteniendo de esa manera 18 resultados de los cuales se seleccionaron 6 artículos, tras descartar los que no se adecuaban con el tema a tratar.

2. En la segunda búsqueda se introdujeron los términos MeSH “Alzheimer”, “Biomarkers” y “Tau protein” con la siguiente ecuación de búsqueda:

((Alzheimer[MeSH Terms]) AND (Biomarkers[MeSH Terms])) AND (Tau protein[MeSH Terms])

El objetivo con esta búsqueda era encontrar artículos más específicos con relación a los biomarcadores que pueden detectar tanto en suero, como en LCR y a través de neuroimagen para el diagnóstico de la EA, obteniendo de esta manera 2106 resultados. Tras aplicar los filtros: “Systematic review” y “last 5 years” se obtuvieron 19 resultados entre los cuales fueron seleccionados 15 artículos, por considerar su título acorde al tema a tratar en esta revisión.

Tras una lectura exhaustiva de los 21 artículos extraídos de ambas búsquedas, finalmente 10 han sido escogidos para la revisión. Parte del contenido de estos artículos ha sido empleado para la introducción del trabajo, pero la revisión bibliográfica en sí se expondrá en el apartado de resultados.

En segundo lugar, para llevar a cabo la revisión sistemática, se realizaron búsquedas tanto en la base de datos de PubMed como en la base de datos de Web of Science, utilizando en ambas la misma ecuación de búsqueda:

((((plasma biomarkers) AND (blood biomarkers)) AND (Alzheimer's disease)) AND (ATN biomarkers)) NOT (down syndrome)) NOT (frontotemporal degeneration)) NOT (asthma)

Tras aplicar el filtro de “last 5 years” se obtuvieron 12 resultados en PubMed y 5 resultados en la base de datos de Web of Science, y tras revisar el título y el “abstract” de todos ellos se seleccionaron 6. Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- 4 de ellos por aparecer por duplicado en ambas bases de datos.
- 6 de ellos por no estar específicamente relacionados con los biomarcadores a analizar.
- 1 por no poder acceder a él al tener el acceso bloqueado.

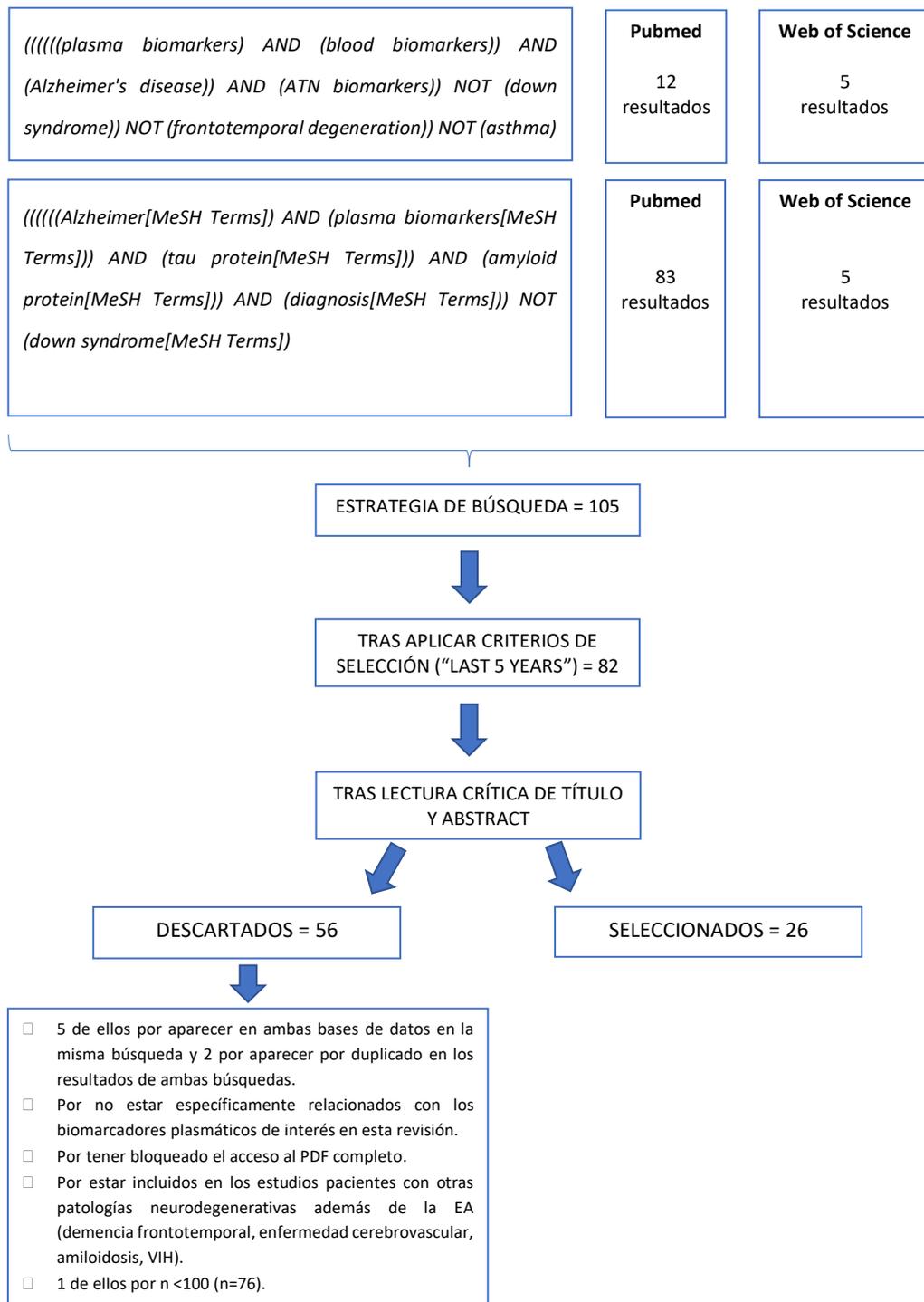
Como en la búsqueda anterior se quedó tan reducido el número de artículos seleccionados para esta revisión, realicé una segunda búsqueda en las bases de datos de Pubmed y Web of Science introduciendo la siguiente ecuación:

((((Alzheimer[MeSH Terms]) AND (plasma biomarkers[MeSH Terms])) AND (tau protein[MeSH Terms])) AND (amyloid protein[MeSH Terms])) AND (diagnosis[MeSH Terms])) NOT (down syndrome[MeSH Terms])) NOT (frontotemporal lobar degeneration[MeSH Terms])

Tras aplicar el filtro de “last 5 years” aparecieron 63 resultados en Pubmed y 3 en Web of Science, y tras revisar el título y el “abstract” de todos ellos se seleccionaron un total de 20. Los criterios de exclusión utilizados en esta ocasión fueron los siguientes:

- Inclusión en los estudios de participantes con otras patologías neurodegenerativas además de enfermedad de Alzheimer.
- Análisis de exosomas y nanopartículas en plasma.
- Estudios relacionados únicamente con el diagnóstico del Alzheimer a través de la neuroimagen, sin mostrar su relación con los biomarcadores plasmáticos.
- 1 de ellos por aparecer por duplicado en ambas bases de datos.
- 2 de ellos por coincidir con los resultados de la búsqueda anterior.
- 1 de ellos por tener una n<50.
- 1 de ellos por no poder acceder a él al tener el acceso bloqueado.

El total de artículos seleccionados, juntando ambas búsquedas es de 26, como se indica este esquema de algoritmo diagnóstico, en el que aparece resumido y esquematizado todo el proceso de búsqueda. Los artículos incluidos en la selección final, y a partir de los cuales se realizará la revisión sistemática, contienen información de interés en relación con los biomarcadores de la EA que se pueden detectar en suero en la etapa preclínica de la enfermedad, el tema principal a tratar en este trabajo.



4. RESULTADOS

4.1 Revisión bibliográfica

4.1.1. Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer

Los biomarcadores consisten en parámetros medibles que reflejan un proceso fisiológico o patológico. En relación a la EA, para que un biomarcador sea considerado “ideal” debe cumplir los siguientes requisitos: estar relacionado con un rasgo fundamental de la fisiopatología; estar validado en casos confirmados por el estudio neuropatológico; tener una sensibilidad superior al 85% para detectar EA y una especificidad demás del 75% para distinguir la EA de otras causas de demencia, establecidas preferentemente mediante estudios independientes con muestras adecuadas; ser seguro, preciso, reproducible y económico; de utilización cómoda y no lesiva para el paciente, y por último, ser capaz de apreciar la progresión de la enfermedad y la eficacia de las intervenciones terapéuticas. Por lo tanto, la utilidad de los biomarcadores de la EA puede establecerse a varios niveles:

- Biomarcadores de diagnóstico: tanto para el diagnóstico diferencial como para el diagnóstico precoz son de gran utilidad a la hora de confirmar la presencia de la enfermedad y de seleccionar mejor a los sujetos susceptibles de algún tipo de intervención terapéutica.
- Biomarcadores de progresión: permiten predecir qué sujetos van a pasar de una fase de deterioro cognitivo leve a otra o que van a evolucionar de una manera más agresiva.
- Biomarcadores de riesgo: permiten identificar a las poblaciones de riesgo para poner en práctica lo más temprano posible medidas preventivas de tipo primario o secundario ⁽⁸⁾.

En función de la fuente de extracción de los biomarcadores distinguimos dos tipos:

- **Biomarcadores en LCR:** el análisis del LCR refleja la actividad bioquímica intracerebral. La cuantificación en LCR de tres biomarcadores: proteína tau fosforilada (p-tau), proteína tau total (t-tau) y proteína β -amiloide 42 (A β 42) ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico clínico y preclínico de la enfermedad de Alzheimer⁽⁶⁾.

Para el análisis de LCR es necesario la realización de una punción lumbar, sin embargo, este procedimiento diagnóstico, al ser una técnica invasiva, puede producir diversos efectos secundarios, especialmente el de dolor de cabeza post-punción. Es importante

destacar que el LCR debe recogerse en un tubo de polipropileno para evitar la agregación del péptido A β ya que varios estudios han incidido en que la heterogeneidad de las medidas de los biomarcadores, en particular del péptido A β 42, debido al tubo de muestreo, representa la principal limitación para un uso más amplio de estos marcadores, lo que lleva a la variabilidad de los estándares utilizados⁽²⁾.

El perfil típico de estos tres biomarcadores del LCR, proteína A β 42, proteína t-tau y proteína p-tau, está bien validado para caracterizar el perfil de la enfermedad de Alzheimer, combinando una disminución de la proteína A β 42 y un incremento de las proteínas t-tau y p-tau. Los estudios neuropatológicos e in vivo que utilizaron métodos de neuroimagen para visualizar los depósitos cerebrales de proteína A β 42, mostraron buenas correlaciones entre estos hallazgos y las concentraciones esta misma proteína junto con las proteínas p-tau y t-tau en LCR. Es por ello por lo que, cuando los tres marcadores son anormales, la sensibilidad y la especificidad para el diagnóstico del Alzheimer son del 90-95 % y del 90 %, respectivamente⁽²⁾.

La "escala PLM (Paris-Lille-Montpellier study)" se califica de 0 a 3 y es la que nos permite evaluar el riesgo de padecer esta enfermedad según el número de biomarcadores con valores patológicos hallados en LCR. Esta escala evita problemas de umbral, específicos de cada laboratorio y permite conceptualizar y unificar los hallazgos descritos en la investigación clínica en relación con la EA:

- Si ningún biomarcador es anormal el riesgo de desarrollar Alzheimer está comprendido entre 6% y el 13,2%.
- Si únicamente hay un único biomarcador anormal el riesgo de desarrollar Alzheimer está entre un 18% y un 31,3 %.
- Con la presencia de dos biomarcadores con valores anormales el riesgo de desarrollar Alzheimer es del 67,8 % al 86,5 %.
- Las concentraciones anormales de los tres biomarcadores confieren un riesgo del 90,7 % al 97,7 % para el desarrollo de EA⁽²⁾.

En algunos casos, la medida adicional de la proteína A β 40 en LCR puede ser útil especialmente cuando la proteína A β 42 es "falsamente" normal (sospecha de falso negativo), mientras que los biomarcadores de la proteína tau se encuentran elevados. De hecho, el nivel de síntesis de la proteína A β muestra una alta variabilidad interindividual. Por lo tanto, un cociente de las proteínas A β 42/40 disminuido con

valores de la proteína A β 42 en rango normal sugiere depósito de sustancia amiloide en el cerebro. Este hallazgo ha permitido refinar el diagnóstico biológico y reducir en un 20% el número de perfiles no concluyentes. Asimismo, un aumento en los niveles de proteína t-tau y p-tau en LCR reflejan la formación ovillos neurofibrilares debido a la desestabilización de los microtúbulos, pero también muerte neuronal. Finalmente, un aumento importante (>1200 pg/ml) aislado en los niveles de proteína t-tau debería sugerir una etiología alternativa a la EA, como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, un accidente cerebrovascular o un ataque epiléptico reciente⁽²⁾.

A continuación, se adjunta un esquema en el que aparece plasmada la cronología de la evolución de estos biomarcadores en LCR [Figura 2].

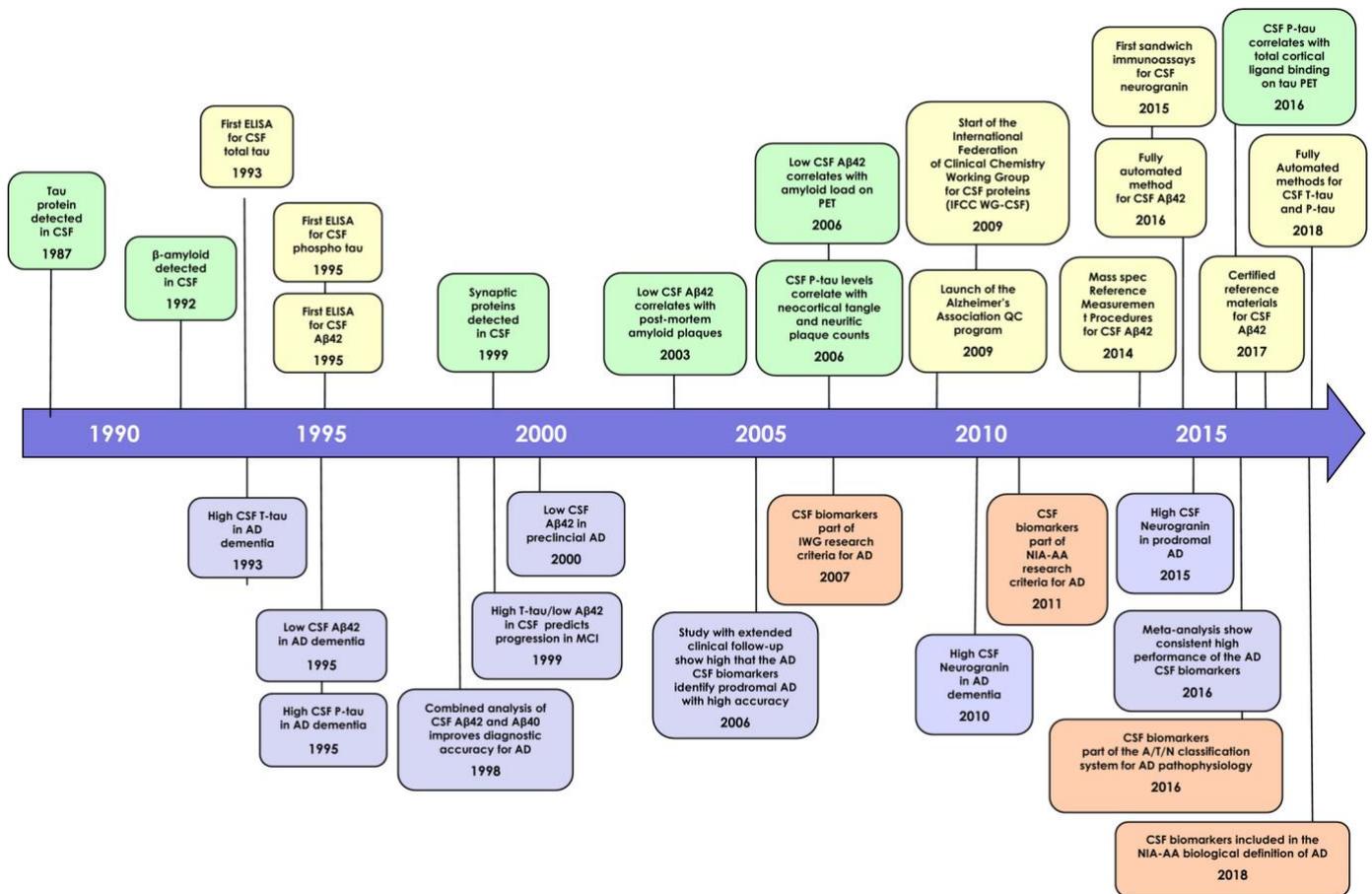


Figura 2. Cronología de la evolución de los biomarcadores básicos de la enfermedad de Alzheimer en el LCR. Recuadros amarillos, desarrollos técnicos; recuadros verdes, hallazgos fisiopatológicos; recuadros morados, hallazgos clínicos; recuadros marrones, evolución de los criterios diagnóstico-clínicos y de las clasificaciones patogénicas. A, “amyloid”; AD, “Alzheimer’s disease”; CSF, “cerebrospinal fluid”; MCI, “mild cognitive impairment”; N, “neurodegeneration”; PET, “positron emission tomography”; P-tau, “phosphorylated tau”; T-tau, “total tau”. Fuente: Blennow K, Zetterberg H. Biomarkers for Alzheimer’s disease: current status and prospects for the future. *J Intern Med.* 2018;284(6):643-63.

- **Biomarcadores en plasma sanguíneo:** dado que la sangre es más accesible que el LCR, no hay duda de que la extracción sanguínea sería preferible a la de LCR cuando se trata de tomar muestras de fluidos para medir las concentraciones de los biomarcadores de la EA, tanto para el diagnóstico clínico y el seguimiento de la enfermedad como para el muestreo repetido en ensayos clínicos. Sin embargo, el desarrollo de biomarcadores sanguíneos para el diagnóstico de la EA ha resultado difícil. Mientras que el LCR se continúa con el líquido extracelular del cerebro, con un libre intercambio de moléculas, sólo una fracción de las proteínas cerebrales entra en el torrente sanguíneo. Además, la sangre es un fluido mucho más desafiante que el LCR para la detección de los biomarcadores cerebrales por varias razones⁽⁹⁾:
 - En primer lugar, las cantidades mínimas de proteínas cerebrales que ingresan a la sangre deben medirse en una matriz que contiene niveles muy altos de proteínas plasmáticas, como albúmina e IgG, lo que presenta un alto riesgo de interferencia en los métodos analíticos.
 - En segundo lugar, además de la dilución, las proteínas cerebrales liberadas en la sangre pueden ser degradadas por proteasas, metabolizadas en el hígado o eliminadas por los riñones, por lo que se introduce una variante que no está relacionada con los cambios cerebrales y es difícil de controlar⁽¹⁰⁾. Esto limita el potencial de encontrar biomarcadores sanguíneos para la EA. Sin embargo, los avances técnicos en el campo de los inmunoensayos ultrasensibles y la espectrometría de masas han dado nuevas esperanzas en cuanto a la implementación de los mismos como herramientas de detección de la EA, especialmente en la fase preclínica de la misma⁽⁹⁾, y este tema va a ser el que se va a abordar fundamentalmente en esta revisión sistemática.

4.1.2. Sistema de clasificación AT(N)

La existencia de varios tipos de biomarcadores hizo necesaria la creación de un esquema de clasificación de todos ellos que permitiese un enfoque organizado y la elaboración de un marco de investigación generalizable. El esquema, llamado AT(N), reconoce tres grupos generales de biomarcadores basados en la naturaleza del proceso patológico que cada uno mide:

- A: hace referencia a los biomarcadores de la proteína A β . Niveles bajos de proteína A β ₄₂, un cociente bajo de las proteínas A β ₄₂/40 en LCR o la detección de depósitos de

sustancia amiloide anormales en el PET-SCAN constituyen la primera evidencia detectable de cambios neuropatológicos en relación con la EA.

- T: hace referencia a los biomarcadores de la proteína tau. Un aumento de la proteína p-tau en LCR o la detección de depósitos de proteína tau en el PET-SCAN sumado a la presencia de los biomarcadores de la proteína A β permite el diagnóstico neuropatológico de la EA.
- (N): la N hace referencia a las cadenas ligeras de los neurofilamentos (“NfL, neurofilament light chain”). Estos biomarcadores son indicadores de neurodegeneración o de daño neuronal pero no sirven para el diagnóstico neuropatológico de la EA debido a la falta de especificidad, ya que estas lesiones pueden ser atribuidas a otras patologías diferentes. Es por esto por lo que se pone en paréntesis, lo que permite diferenciarlo de los dos grupos de biomarcadores anteriores que sí que se consideran diagnósticos. Lo que sí que permite la cuantificación de estas cadenas ligeras de neurofilamentos es estadificar la severidad de la EA una vez diagnosticada⁽⁸⁾.

4.1.3. Utilidad de los biomarcadores

Los biomarcadores usados en la práctica clínica a menudo poseen un punto de corte que permite diferenciar los valores normales de los anormales, lo que ayuda a la toma de decisiones en cuanto al manejo individual del paciente. Es por ello por lo que, dentro de esta clasificación, se crearon 8 subgrupos en función de la concentración de los biomarcadores en LCR, que podemos observar en la tabla 2 ⁽⁸⁾:

AT(N) profiles	Biomarker category	
A-T-(N)-	Normal AD biomarkers	
A+T-(N)-	Alzheimer's pathologic change	Alzheimer's continuum
A+T+(N>	Alzheimer's disease	
A+T+(N)+	Alzheimer's disease	
A+T-(N)+	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change	
A-T+(N)-	Non-AD pathologic change	
A-T-(N)+	Non-AD pathologic change	
A-T+(N)+	Non-AD pathologic change	

Tabla 2. Perfiles de biomarcadores y categorías. Fuente: Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2018;14(4):535-62.

En la tabla 3, además de los perfiles de los biomarcadores también aparecen los tres estadios cognitivos de la EA. Entre ellos existe una relación que permite exponer el riesgo que padecen los individuos de desarrollar un deterioro cognitivo severo a corto plazo. A medida que el color gris se hace más oscuro, el riesgo de progresión clínica a corto plazo tiende a ser mayor ⁽⁸⁾.

Syndromal Cognitive Stage				
Biomarker Profile		Cognitively unimpaired	MCI	dementia
	A ⁻ T ⁻ (N) ⁻	normal AD biomarkers, cognitively unimpaired	normal AD biomarkers with MCI	normal AD biomarkers with dementia
	A ⁺ T ⁻ (N) ⁻	Preclinical Alzheimer's pathologic change	Alzheimer's pathologic change with MCI	Alzheimer's pathologic change with dementia
	A ⁺ T ⁺ (N) ⁺	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change, cognitively unimpaired	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change with MCI	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change with dementia
	A ⁺ T ⁺ (N) ⁻	Preclinical Alzheimer's disease	Alzheimer's disease with MCI (Prodromal AD)	Alzheimer's disease with dementia
	A ⁺ T ⁺ (N) ⁺			

Tabla 3. Riesgo de desarrollo de deterioro cognitivo a corto plazo basado en el perfil de los biomarcadores y en el estadio cognitivo. Fuente: Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2018;14(4):535-62.

Otro efecto práctico de los biomarcadores es que pueden ayudar a diferenciar la enfermedad de Alzheimer de otros diagnósticos alternativos que podrían cumplir los mismos criterios clínicos, como el episodio depresivo mayor, el deterioro cognitivo de causa vascular, la degeneración frontotemporal, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, hidrocefalia normotensiva.... De hecho, en ausencia de biomarcadores, la tasa de error de diagnóstico se estima alrededor del 25-30%.

Por todo ello, el lograr realizar un diagnóstico temprano y preciso de esta enfermedad brindaría numerosas oportunidades para establecer un manejo terapéutico adecuado y para la participación en ensayos clínicos. Es por ello por lo que tanto las guías europeas como americanas confieren numerosa importancia a la detección temprana de la enfermedad del Alzheimer, con tendencia cada vez mayor al uso de los biomarcadores en la práctica clínica ⁽²⁾.

4.2. Revisión sistemática

Las tablas que se adjuntan a continuación contienen de forma resumida y esquemática la información más relevante de los 26 artículos incluidos en la selección final para llevar a cabo la revisión sistemática, acerca de los biomarcadores que se pueden detectar en plasma para el diagnóstico preclínico de la EA. Todos los datos que aparecen en ellas serán comentados, analizados y comparados en el apartado de la discusión.

Título del estudio	Año y autores de	Tipo de estudio	Descripción metodológica	N y edad media	Seguimiento	Biomarcadores analizados	Objetivos	Resultados
Association between longitudinal plasma neurofilament light and neurodegeneration in patients with Alzheimer disease	Mattsson et al. 2019	Estudio de cohortes retrospectivo. Estudio multicéntrico.	De los 1583 participantes 1182 tenían deterioro cognitivo y 327 demencia por EA.	N= 1583 (867 hombres y 716 mujeres). Edad media: 73 años.	11 años. De 2005 a 2016 Los datos fueron analizados en 2018.	NfLs en plasma	Examinar si los niveles de NfLs en plasma están asociados con otras características de la EA.	El aumento de NfLs en plasma se ha correlacionado con un mayor nivel de atrofia e hipometabolismo y un empeoramiento más rápido de la cognición global.
Plasma biomarkers of Alzheimer's disease improve prediction of cognitive decline in cognitively unimpaired elderly populations	Cullen et al. 2021	Ensayo clínico	De los 435 participantes 167 tenían deterioro cognitivo leve. Durante el seguimiento, 67 de ellas (15,4%) pasaron a ser diagnosticadas de demencia por EA.	N= 435 (242 hombres y 193 mujeres). Edad media: 72,58 años.	11 años. Los datos fueron recogidos entre Julio de 2008 y Junio de 2019.	Cociente Aβ42/40, proteína p-tau217 y NfLs en plasma	Comprobar si los marcadores plasmáticos predicen la evolución de la EA en las personas mayores con deterioro cognitivo.	Un aumento de p-tau217 y una disminución del cociente Aβ42/Aβ40 en plasma contribuyen a predecir el riesgo de demencia por EA. En cambio, los NfLs en plasma son más útiles para predecir el deterioro cognitivo leve.
Blood-Based ATN Biomarkers of Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis	Koychev et al. 2021	Metanálisis	El rendimiento de los biomarcadores en el grupo de pacientes con EA y el grupo control se examinó mediante un metanálisis de efectos aleatorios.	82 artículos fueron escogidos tras la búsqueda en Pubmed y Web of Science.	24 años. Estudios publicados entre 1996 y abril de 2020.	Cociente Aβ42/40, proteína p-tau181 y NfLs en plasma	Con este metanálisis se busca evaluar el rendimiento diagnóstico que poseen los biomarcadores plasmáticos ya enumerados en la columna de "biomarcadores analizados"	El cociente Aβ42/Aβ40 en plasma se ha relacionado con el depósito de proteína amiloide en el cerebro y con la alteración de la marcha en la EA. Niveles mayores de p-tau181 en plasma en pacientes con EA. NfLs aumentados en etapa preclínica de la EA y relacionados con el deterioro cognitivo.
Replication study of plasma proteins relating to Alzheimer's pathology	Shi et al. 2021	Estudio transversal	Se midieron las proteínas y los biomarcadores plasmáticos usando un escáner específico (SOMAscan) y ensayos dirigidos. De los 972 participantes: 409 con deterioro cognitivo leve y 191 con EA.	N=972 (528 hombres y 444 mujeres) Edad media: 68,3 años.		Proteínas Aβ40, Aβ42, p-tau y t-tau en plasma	Análisis de las proteínas y los biomarcadores plasmáticos relacionados con la EA, incluyendo el marco de diagnóstico "ATN" (amiloide / tau / neurodegeneración) y el diagnóstico clínico.	Las proteínas y los biomarcadores sanguíneos pueden predecir la presencia de EA medida en el marco ATN. Además, hay un incremento de proteína amiloide, p-tau, t-tau y atrofia hipocámpal en individuos con EA comparado con controles.
Association of longitudinal plasma p-tau181 and NfL with tau-PET, Aβ PET and cognition	Rauchmann et al. 2021	Estudio de cohortes retrospectivo	Los sujetos se clasificaron en función de la clasificación ATN. Se utilizó un análisis de regresión lineal para investigar la asociación de las concentraciones de los biomarcadores plasmáticos con el nivel de deterioro cognitivo.	N= 865 (466 hombres y 399 mujeres). Edad media: 73 años.	Entre 2010 y 2016, NfL y p-tau181 en plasma y en LCR se cuantificaron al inicio y cada 4 años para seguimiento.	Proteína p-tau181 y NfLs en plasma	Investigar si los cambios a lo largo del tiempo de la p-tau181 y la NfL en plasma predicen la evolución del deterioro cognitivo en la EA.	Los valores de p-tau181 y de NfL aumentan según evoluciona la EA y predicen el deterioro cognitivo. Pueden proporcionar información complementaria y su uso combinado puede ser de utilidad para la predicción, el diagnóstico y diferenciación de la EA de otros trastornos neurodegenerativos.
Blood amyloid and tau biomarkers as predictors of cerebrospinal fluid profiles	Delaby et al. 2022	Estudio de cohortes independientes retrospectivo	Pacientes diagnosticados de EA y otros trastornos neurocognitivos. Las cohortes (N1=150; N2= 1619) difieren en la distribución de perfiles ATN basados en biomarcadores del LCR. Todos evaluados neurológicamente y con muestras de LCR y plasma.	N=311 (100 hombres y 61 mujeres). Edad media: 67,9 años.	Cohorte 1: 6 años. Entre 2013 y 2019. Cohorte 2: 8 años. Entre 2009 y 2017.	Cociente Aβ42/40 y proteína p-tau181 en plasma	Investigar si los biomarcadores sanguíneos permiten la selección de pacientes que puedan beneficiarse de pruebas secundarias más invasivas y costosas, como la punción lumbar para extracción y análisis de LCR.	La cuantificación de Aβ42/40 y p-tau181 en plasma permite predecir patrones no patológicos en LCR y, por lo tanto, serían muy útiles para determinar cuando es necesario, o no, la realización de una punción lumbar.

	A	B	C	E	F	G	H	I	L	M	N	O	Q	R
3 4 5 6 7	The diagnostic and prognostic capabilities of plasma biomarkers in Alzheimer's disease		Simrén et al. 2021	Casos y controles		De los 309 participantes 99 fueron incluidos en el grupo control, 107 con deterioro cognitivo leve y 103 con EA.		N= 309 (137 hombres y 172 mujeres). Edad media: 74 años.	4 meses. Análisis sanguíneos realizados entre mayo y agosto de 2019.		Proteína p-tau181 en plasma		Estudiar si la proteína p-tau181 en plasma sanguíneo puede ser un biomarcador útil y preciso para el diagnóstico de la EA.	Niveles de p-tau181 elevados en EA con respecto al grupo control. Marcador que detecta con precisión la EA en la etapas de deterioro cognitivo leve. También está relacionado con la pérdida de sustancia gris. Gran valor potencial como biomarcador pronóstico y diagnóstico no invasivo.
9 10 11 12 13	Plasma p-tau181, p-tau217, and other blood-based Alzheimer's disease biomarkers in a multi-ethnic, community study		Brickman et al. 2021	Estudio multicéntrico. Retrospectivo en la cohorte de la autopsia, prospectivo en la de la evaluación clínica.		Dos cohortes: 113 participantes en los que se examinó su autopsia (34 con EA) y 300 individuos que fueron evaluados clínicamente (71 con EA).		N= 413 (144 hombres y 269 mujeres). Edad media: 84 años.	2 años. Análisis sanguíneos al entrar al estudio, a los 18 y a los 24 meses.		Proteína p-tau217 en plasma		Comprobar si las concentraciones plasmáticas de la proteína p-tau217 en individuos con deterioro cognitivo están relacionadas con la patología del Alzheimer.	Una elevación de la concentración plasmática de la proteína p-tau217 está asociada con un incremento del riesgo de padecer EA. La elevación de esta proteína también se ha constatado en las autopsias que han confirmado EA y en los individuos con PETs patológicos (con depósito de sustancia amiloide).
17 18 19 20 21	Blood plasma phosphorylated-tau isoforms track CNS change in Alzheimer's disease		Barthélemy et al. 2020	Estudio multicéntrico y prospectivo		Dos cohortes: 126 participantes extraídos de dos estudios diferentes: "SILK discovery cohort" (n=34, 15 con EA) y "SILK validation cohort" (n=92, 50 con EA).		N= 126. (65 hombres y 61 mujeres). Edad media: 75 años.			Proteínas p-tau217 y p-tau181 en plasma		Observar si existe correlación en LCR y plasma sanguíneo de las proteínas p-tau217 y p-tau181.	En la primera cohorte se observó que tanto p-tau217 como p-tau181 en plasma estaban relacionadas con las concentraciones de las mismas en LCR. A mayor concentración mayor depósito de sustancia amiloide. Sin embargo en la segunda cohorte únicamente se vio relacionada la p-tau217.
23 24 25 26 27	Prediction of future Alzheimer's disease dementia using plasma phospho-tau combined with other accessible measures		Palmqvist et al. 2021	Estudio multicéntrico y prospectivo		Dos cohortes: 883 participantes extraídos de dos estudios diferentes: "BioFINDER" (n=340, 91 con EA) y "ADNI" (n=543, 102 con EA).		N=883 (432 hombres y 451 mujeres). Edad media: 72 años.	4 años.		Proteínas p-tau217 y p-tau181 en plasma		Examinar la precisión la proteína p-tau en plasma entre pacientes con deterioro cognitivo leve para predecir una futura demencia por EA.	La proteína p-tau en plasma es capaz de predecir la progresión a demencia por EA. Asimismo, los biomarcadores plasmáticos en este estudio han mostrado una precisión similar a los de LCR, lo que sugiere que podrían ser sustituidos en un futuro ya que son menos invasivos y más económicos.
28 29 30 31 32	Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia		Janelidze et al. 2020	Estudio multicéntrico y prospectivo		Dos cohortes con diseños de estudio similares: 1ª cohorte: n=182 (64 controles, 28 con deterioro cognitivo leve, 38 EA y 52 con otras enfermedades neurodegenerativas); 2ª cohorte: n=344 (219 controles y 125 con deterioro cognitivo leve).		N= 526. (273 hombres y 253 mujeres). Edad media: 73 años.	8 años		Proteína p-tau181 en plasma		Estudiar si las cifras de p-tau181 en plasma se relacionan con las de LCR, si permiten el diagnóstico preclínico y pronóstico de la EA y si pueden diferenciar la demencia por EA de la demencia por otras patologías.	Relación entre la proteína p-tau181 plasmática y en LCR, incluso en fases preclínicas. P-tau181 en plasma capaz de predecir la progresión de la EA, aumentando a medida que la enfermedad progresa. Cifras de p-tau181 mayores en individuos con demencia por EA que en aquellos con demencia por otras patologías neurodegenerativas.
33 34 35 36 37	Discriminative accuracy of plasma phospho-tau217 for Alzheimer Disease vs other neurodegenerative disorders		Palmqvist et al. 2020	Estudio de cohortes prospectivo		Tres cohortes: Cohorte 1: n=81 (34 con EA, 27 sin EA); Cohorte 2: n=699 (301 controles, 178 con deterioro cognitivo leve, 121 con EA, 99 con otras patologías neurodegenerativas); Cohorte 3: n=622 (516 controles y 106 con deterioro cognitivo leve).		N= 1402. Cohorte 1: EM 83,5 años; Cohorte 2: EM 69,1 años; Cohorte 3: EM 35,8 años.	Cohorte 1: 12 años de seguimiento; Cohorte 2: 2 años; Cohorte 3: 4 años.		Proteína p-tau217 en plasma		Determinar si el biomarcador plasmático p-tau217 es útil para diagnosticar con precisión la demencia por EA y diferenciarla de la demencia causada por otros trastornos neurodegenerativos.	Un aumento de p-tau217 en plasma permite diferenciar la EA de otras patologías neurodegenerativas, incluso en fases preclínicas, con una mayor precisión que el marcador plasmático p-tau181. Además, está relacionada con las cifras de biomarcadores en LCR y con los hallazgos típicos de la EA en neuroimagen (PET y RMN).

	A	B	C	E	F	G	H	I	L	M	N	O	Q	R
38 39 40 41 42	Cerebrospinal fluid and plasma biomarker trajectories with increasing amyloid deposition in Alzheimer's disease		Palmqvist et al. 2019	Estudio prospectivo		377 individuos incluidos en el estudio, 242 sin deterioro cognitivo y 135 con deterioro cognitivo leve.		N= 377 (188 mujeres y 189 hombres). Edad media: 72 años.	Seguimiento de 5 años, entre 2010 y 2015.		Proteínas Aβ42, Aβ40, t-tau, p-tau, cociente Aβ42/40 y NfLs en LCR y en plasma		Comprobar si los biomarcadores en LCR y en plasma son capaces de predecir la patogénesis de la EA en estadios preclínicos de la enfermedad.	El primer cambio se vio en los biomarcadores β-amiloide (Aβ), seguidos de la proteína tau y de los marcadores de neuroinflamación, disfunción sináptica y neurodegeneración (NfL). Sus cifras en plasma empezaron a modificarse al mismo tiempo que las del LCR, mucho antes de que los estudios de neuroimagen (PET) se calificasen como patológicos.
43 44 45 46 47	Novel tau biomarkers phosphorylated at t-181, t-217, or t-231 rise in the initial stages of the preclinical Alzheimer's continuum when only subtle changes in Aβ pathology are detected		Suárez-Calvet et al. 2020	Estudio transversal		381 participantes seleccionados de una cohorte de 2743 individuos sin deterioro cognitivo pero con antecedentes familiares de EA (excluyendo la de herencia AD).		N= 381 (232 mujeres y 149 hombres). Edad media: 61,2 años.			Proteína p-tau181 en plasma		El objetivo de este estudio es caracterizar el patrón de cambios de la proteína t-tau tanto en LCR como en plasma en la etapa preclínica del Alzheimer.	Aumento de la proteína p-tau181 en las etapas preclínicas de la EA, antes de que el depósito de β-amiloide sea visible en neuroimagen. También permite diferenciar la EA de otras enfermedades neurodegenerativas, ayuda a predecir la progresión del deterioro cognitivo y podría ser una herramienta útil en Atención Primaria como screening de esta patología.
48 49 50 51 52	Plasma tau, neurofilament light chain and amyloid-β levels and risk of dementia; a population-based cohort study		De Wolf et al. 2020	Estudio de cohortes prospectivo		4444 individuos participaron en el estudio, de los cuales 549 desarrollaron demencia, incluyendo entre ellos 374 casos que desarrollaron demencia por EA.		N=4444 (2555 mujeres y 1889 hombres). Edad media: 71,9 años.	Seguimiento de 14 años (de 2002 a 2016).		Proteínas Aβ40, Aβ42, t-tau y NfLs en plasma		Ver si los niveles en plasma de los biomarcadores en estudio están asociados con el riesgo de desarrollar demencia por EA y cuantificar el cambio de sus concentraciones según su curso.	Los niveles plasmáticos bajos de Aβ42 y altos de NfL están asociados con el riesgo de demencia por EA y por ello, pueden ser utilizados para evaluar el riesgo en una población de desarrollarla. Los niveles plasmáticos de NfL, aunque no son específicos, también pueden ser útiles para controlar la progresión de la demencia por EA.
53 54 55 56 57	Diagnostic performance and prediction of clinical progression of plasma phospho-tau181 in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative		Karikari et al. 2021	Estudio multicéntrico y prospectivo		1177 participantes fueron incluidos en el estudio, 400 de ellos sin deterioro cognitivo, 558 con deterioro cognitivo leve y 400 con demencia por EA.		N= 1177 (461 mujeres y 716 hombres). Edad media: 74,1 años.	11 años. Del 7 de septiembre de 2005 al 16 de junio de 2016.		Proteína p-tau181 en plasma		Observar si los niveles de p-tau181 en plasma se correlacionan con el depósito cerebral de sustancia β-amiloide y proteína tau y si es capaz de predecir el deterioro cognitivo en la EA.	La proteína p-tau181 en plasma se encuentra elevada en la demencia por EA y aumenta a lo largo del desarrollo de la enfermedad. También se correlaciona con la p-tau181 en LCR y predice la progresión de la demencia por EA, el deterioro cognitivo y la atrofia hipocámpal.
58 59 60 61 62	Detecting amyloid positivity in early Alzheimer's disease using combinations of plasma Aβ42/Aβ40 and p-tau		Janelidze et al. 2022	Estudio de cohortes prospectivo		1ª cohorte formada por 241 controles sanos y 140 con deterioro cognitivo grave; 2ª cohorte: 350 controles sanos y 164 con deterioro cognitivo grave.		N=895 (446 mujeres y 449 hombres). Edad media: 69,5 años.	1ª cohorte: 5 años; 2ª cohorte: 2 años.		Proteína p-tau217 y cociente Aβ42/Aβ40 en plasma		El objetivo de este estudio es detectar a través de biomarcadores plasmáticos el depósito anormal de sustancia β-amiloide en el cerebro en la etapa preclínica de la EA.	En la etapa preclínica de la EA, la combinación de los valores de Aβ42/Aβ40 y p-tau217 en plasma son capaces de detectar con precisión el depósito anormal de sustancia β-amiloide en el cerebro.
63 64 65 66 67	Biomarker-Based Prediction of Longitudinal Tau Positron Emission Tomography in Alzheimer Disease		Leuzy et al. 2022	Estudio de cohortes prospectivo		343 participantes incluidos en dos cohortes distintas: 186 sin deterioro cognitivo, 58 con deterioro cognitivo leve y 63 con demencia por EA.		n= 343 (157 mujeres y 186 hombres). Edad media: 72,56 años.	Seguimiento de 3 años (desde septiembre de 2017 hasta noviembre de 2020).		Cociente Aβ42/Aβ40 y proteínas p-tau217, p-tau181 y NfLs en LCR y en plasma.		Ver que biomarcador plasmático predice con mayor precisión la acumulación de la proteína tau en el cerebro a lo largo del curso de la EA (visualizada a través de un PET).	Se ha comprobado que la proteína plasmática p-217 es la que está estrechamente relacionada con el depósito cerebral de la proteína tau, visto a través de neuroimagen (PET), en la fase prodrómica de la EA.
68 69 70 71 72	Stage-specific links between plasma neurofilament light and imaging biomarkers of Alzheimer's disease		Benedet et al. 2020	Estudio de cohortes retrospectivo		1ª cohorte: n= 1149 (382 sin deterioro cognitivo, 420 con deterioro cognitivo leve y 347 con demencia por EA); 2ª cohorte n= 116 (74 sin deterioro cognitivo, 16 con deterioro cognitivo leve y 26 con demencia por EA).		N=1149 (475 mujeres y 674 hombres). Edad media: 72,7 años.	Datos recogidos entre 2017 y 2019.		NfLs en plasma		Investigar si las cifras de neurofilamentos (NfLs) en plasma se relacionan con los depósitos de proteína β-amiloide y de proteína tau en PET y RMN y con los signos de atrofia cerebral.	Se ha demostrado que el aumento de las cifras de NfLs en plasma están asociadas con los hallazgos en neuroimagen cerebral característicos de la EA (aumento de los depósitos de proteína β-amiloide como consecuencia del daño neuronal).

	A	B	C	E	F	G	H	I	L	M	N	O	Q	R
73	Potential Value of Plasma Amyloid- β , Total Tau, and Neurofilament Light for Identification of Early Alzheimer's Disease		Shi et al. 2019	Estudio transversal		155 participantes: 87 controles sanos y 68 con deterioro cognitivo leve. Los niveles de biomarcadores en plasma fueron medidos utilizando un método cuantitativo ultrasensible.		N=155 (90 mujeres y 65 hombres). Edad media: 64,6 años.			Proteínas A β 40, A β 42, t-tau y NfLs en plasma		Explorar si los biomarcadores plasmáticos son útiles para identificar el deterioro cognitivo leve y de la función cognitiva en la EA y la pérdida de volumen del tejido cerebral.	Niveles elevados de NfL en plasma se relacionaron con un volumen reducido del hipocampo y del tejido cerebral. En un modelo integrado que incluía características clínicas y volumen hipocampal se vio que las cifras de A β 42 y NfL plasmáticas son las que tenían mayor precisión para detectar pacientes con deterioro cognitivo por EA.
74														
75														
76														
77														
78	Plasma tau correlates with basal forebrain atrophy rates in people at risk for Alzheimer disease		Cavedo et al. 2020	Estudio de cohortes prospectivo		276 participantes con estado cognitivo normal pero con riesgo de padecer EA. Durante el seguimiento 4 participantes desarrollaron EA, 1 afasia primaria progresiva y otro demencia por cuerpos de Lewy.		N= 276 (170 mujeres y 106 hombres). Edad media: 75,7 años.	4 años de seguimiento.		Proteína p-tau y NfLs en plasma		Investigar si las cifras de t-tau y NfL en plasma están asociadas con la atrofia del sistema colinérgico del prosencéfalo basal en individuos cognitivamente intactos con riesgo de padecer EA.	Niveles elevados de la proteína t-tau plasmática están relacionados con un ratio elevado de atrofia cerebral. Asimismo, cifras elevadas de NfL también son útiles para predecir la progresión de la enfermedad y la neurodegeneración cerebral en fases tempranas de la EA.
79														
80														
81														
82														
83	Assay of Plasma Phosphorylated Tau Protein (Threonine 181) and Total Tau Protein in Early-Stage Alzheimer's Disease		Yang et al. 2018	Estudio transversal		73 participantes: 23 controles sanos, 29 con deterioro cognitivo leve y 21 con deterioro cognitivo grave.		N= 73. Edad media: 72,4 años.			Proteína p-tau181 en plasma		Determinar si las concentraciones plasmáticas de la proteína p-tau181 permiten diferenciar a los controles de los individuos con deterioro cognitivo leve y grave debido a la EA.	La proteína plasmática p-tau181 puede ser usada tanto para discriminar los controles sanos de los individuos con deterioro cognitivo por EA como para predecir la severidad de la misma en etapas tempranas de la enfermedad.
84														
85														
86														
87														
88	Plasma p-tau181 accurately predicts Alzheimer's disease pathology at least 8 years prior to post-mortem and improves the clinical characterisation of cognitive decline		Lantero et al. 2020	Estudio de cohortes prospectivo		115 participantes a los cuales se les extrajo una muestra de sangre 8 años, 4 años y 2 años antes del fallecimiento. A 83 pacientes se les pudo extraer tres muestras, a 17 dos y a 15 una, debido a la fecha de su fallecimiento.		N= 115 (65 mujeres y 50 hombres). Edad media: 86 años.	Seguimiento de 11 años (entre 2001 y 2012).		Proteína p-tau181 en plasma		Investigar si las trayectorias longitudinales de p-tau181 plasmática son diferentes entre pacientes con EA, pacientes con demencia por patologías diferentes a la EA y controles sanos.	Se ha visto que la proteína p-tau181 en plasma es capaz de predecir la EA, incluso en muestras de sangre obtenidas varios años antes del fallecimiento y de la autopsia. Las cifras de p-tau181 plasmáticas aumentan a medida que la enfermedad de la EA avanza. Cifras bajas de p-tau181 en plasma en pacientes con demencia descartan EA.
89														
90														
91														
92														
93	Plasma A β 42/40 ratio detects early stages of Alzheimer's Disease and correlates with CSF and Neuroimaging biomarkers in the AB255 study		Pérez et al. 2019	Estudio multicéntrico y prospectivo		228 participantes mayores de 65 años incluyendo 83 controles sanos y 145 individuos con deterioro cognitivo leve.		N=228 (114 mujeres y 114 hombres). Edad media: 73,5 años.	Evaluación del estado cognitivo a los 0,12 y 24 meses.		Cociente A β 42/40 en plasma		Estudiar si el cociente A β 42/40 puede ser empleado como marcador de riesgo de conversión a EA en un paciente con deterioro cognitivo leve, en 2 años de seguimiento.	Cifras bajas del cociente A β 42/40 en plasma están relacionadas con un riesgo aumentado del 70% de progresar de deterioro cognitivo leve a demencia por EA en dos años. Asimismo, este biomarcador está relacionado inversamente con la acumulación de depósitos de sustancia β -amiloide en el cerebro.
94														
95														
96														
97														
98	Association between cerebrospinal fluid and plasma neurodegeneration biomarkers with brain atrophy in Alzheimer's disease		Pereira et al. 2017	Estudio transversal multicéntrico		309 participantes: 94 de ellos controles sanos, 145 con deterioro cognitivo leve y 70 con EA. Datos recopilados de una base de datos con información de los participantes provenientes de 50 sitios diferentes de USA y Canada.		N=309 (132 mujeres y 177 hombres). Edad media: 76 años.			Proteínas A β 42, t-tau, p-tau y NfLs en LCR y NfLs en plasma.		Observar si existe relación entre las cifras de los biomarcadores tanto en LCR como en plasma con la disminución del volumen cerebral y la atrofia del tejido cerebral.	Se ha visto que las cifras de NfL tanto en LCR como en plasma están más elevadas en individuos con deterioro cognitivo leve y EA que en aquellos controles sanos. La elevación de estos biomarcadores se relacionan con la pérdida de volumen del núcleo pálido, putamen y accumbens.
99														
100														
101														
102														
103	Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer's disease: a diagnostic performance and prediction modelling study using data from four prospective cohorts		Karikari et al. 2020	Estudio de cohortes prospectivo		4 cohortes: La 1ª formada por 18 controles sanos y 19 con EA; la 2ª con n=226 y la 3ª con n=763 compuesta por individuos con deterioro cognitivo leve, controles sanos y pacientes con EA; la 4ª formada por 105 controles sanos.		N= 1131 (591 mujeres y 540 hombres). Edad media: 68 años.	Seguimiento de 2 años (de 2017 a 2019).		Proteína p-tau181 en plasma		Ver si los niveles p de p-tau181 en plasma permiten diferenciar la demencia por EA de la demencia por otras patologías y predecir el deterioro cognitivo y la atrofia hipocampal.	Las cifras elevadas de la proteína p-tau181 en plasma permiten diferenciar la demencia por EA de la demencia causada por otros trastornos degenerativos. Además, también permite predecir el deterioro cognitivo y la atrofia hipocampal a medida que la enfermedad evoluciona.
104														
105														
106														
107														

5. DISCUSIÓN

Tras analizar exhaustivamente los 26 artículos que se muestran en las tablas expuestas en el apartado anterior, se observa que todos los artículos seleccionados para la revisión son publicaciones de los últimos 5 años, destacando dos de ellas que corresponden al año actual (27,28). Este dato es un indicador de que la investigación acerca del desarrollo de biomarcadores fiables para el diagnóstico preclínico de la EA se ha convertido en los últimos años en una de las áreas de mayor interés para los investigadores de esta patología.

En cuanto al tipo de estudios, 7 de ellos son estudios de cohortes prospectivos (22, 25, 27, 28, 31, 33, 36) incluidos en el grupo de los estudios observacionales analíticos. En ellos lo que se hace es una comparación de la frecuencia de aparición de la EA entre varios grupos, uno de los cuales está expuesto a un factor que no está presente en los otros grupos. En esta revisión ese factor de riesgo corresponde a la presencia en el individuo de un deterioro cognitivo leve, moderado o grave sin estar todavía diagnosticado de EA. Los individuos seleccionados al inicio no tienen la patología de interés y son seguidos durante un cierto periodo de tiempo para observar la frecuencia de aparición de la enfermedad. 4 de los estudios analizados son estudios de cohortes retrospectivos (11, 15, 16, 29), en los que los sujetos se estudian después de haberse producido la enfermedad, utilizando para ello las bases de datos que tengan registrada la información histórica de la enfermedad y de los factores de riesgo que hayan podido provocarla.

Por otro lado, 5 de los estudios analizados son observacionales transversales (14,24,30,32,35), con menor evidencia científica que los de cohortes, ya que son estudios descriptivos en vez de analíticos y carecen de secuencia temporal, siendo incapaces, por ello, de confirmar cambios en las concentraciones del biomarcador analizado durante el curso de la enfermedad y de esa manera evaluar su capacidad para predecir el deterioro cognitivo. Este tipo de estudios lo que permiten es estimar la magnitud y distribución de la EA en un momento dado, sin importar por cuánto tiempo mantendrán la enfermedad los pacientes, ni cuándo la adquirieron.

Asimismo, uno de los estudios es un ensayo clínico (12), que constituye uno de los tipos de diseño de estudios que mayor evidencia científica posee, ya que es considerado de alta calidad por su escaso riesgo de sesgos. Se trata de una evaluación experimental, en este caso de una técnica diagnóstica, que tiene como objetivo valorar su eficacia y seguridad.

Por último, se observa que 8 de los estudios son multicéntricos (11,18,19,20,21,26,34,35), es decir, que han sido realizados en distintos hospitales y laboratorios, pero bajo una dirección única y

siguiendo el mismo protocolo. Esto puede ser debido a varias causas: que una de las fases del estudio no pueda ser desarrollada en un centro por falta de capacidad, experiencia o material necesarios para llevarla a cabo; para conseguir una mayor amplitud de la generalización del estudio, ya que si este se lleva a cabo en distintos centros hospitalarios distribuidos en diferentes provincias o países se esperará una mayor variabilidad de pacientes.

En cuanto a las características de los participantes incluidos en los estudios, observamos que la mayoría de ellos son sujetos sanos englobados en las cohortes de control, seguidos de los individuos con deterioro cognitivo leve y, por último, el grupo minoritario compuesto por pacientes ya diagnosticados de EA al comienzo del estudio. A la cohorte a la que se le ha prestado mayor atención en los estudios ha sido a la compuesta por los individuos con deterioro cognitivo leve, ya que, midiendo las concentraciones plasmáticas de los biomarcadores a lo largo del tiempo, y comparándolas con las del grupo control, ha sido posible detectar cuántos de ellos han evolucionado a demencia por EA y cuantificar de esa forma los biomarcadores en la etapa preclínica de la enfermedad.

Por otra parte, se observa que, de los 26 artículos analizados, en 22 de ellos la edad media de los participantes supera los 65 años, y esto es debido a los criterios de inclusión de las cohortes adoptados en los diversos artículos. Los artículos 22, 24 y 30 son los que han incluido en el estudio a sujetos con edad media menor de 65 años, destacando que en el artículo 22, es en una única cohorte donde los sujetos poseen menor edad, mientras que las otras dos cohortes que componen el estudio están formadas por individuos con una media de edad de 83,5 y 69,1 años, respectivamente.

En general, el tamaño muestral de los artículos es pequeño, hecho que puede ser debido a criterios de inclusión muy estrictos que dificulten la incorporación de individuos en las determinadas cohortes o a la dificultad para obtener muestras sanguíneas o de LCR y la realización de técnicas de neuroimagen en los participantes, datos imprescindibles para poder proceder a la elaboración del estudio. En esta revisión, se ha dudado de la fiabilidad de los artículos que han empleado un tamaño muestral < 200 ^(19,30,32,33), ya que parecen arrojar resultados con falta de precisión, a diferencia de los que poseen un con gran tamaño muestral, destacando aquellos con una $n > 1000$, lo que permite aportar una mayor potencia estadística al estudio.

En relación con los biomarcadores evaluados, se observa que en 14 de los estudios se han hecho mediciones de varios biomarcadores ^(12,13,14,15,16, 19,20, 23, 25, 27, 28, 30, 31, 35), mientras que 12 se han

centrado en el análisis de un solo biomarcador ^(11, 17, 18, 21, 22, 24, 26, 29, 32, 33, 34, 36). Como el objetivo principal de todos los estudios era cuantificar sus concentraciones plasmáticas, la principal fuente de extracción de los mismos ha sido el plasma, a través de un análisis serológico, utilizando técnicas de inmunoanálisis ELISA y nuevas técnicas ultrasensibles de inmunoanálisis, con mayor sensibilidad para detectar concentraciones bajas de tau plasmática. En 3 estudios ^(23, 28, 35) también se ha realizado a los participantes, además del análisis serológico, una punción lumbar para extraer LCR y analizar las concentraciones de los biomarcadores en este fluido, permitiendo comparar en la misma investigación las cifras de biomarcadores en plasma y en LCR y determinar si están o no relacionadas entre sí. Sin embargo, una limitación que se ha encontrado en relación con este tema es que, debido a la dificultad para obtener en un mismo paciente muestras de sangre y de LCR, en algunos casos se han tenido que generalizar los resultados de aquellos pacientes en los que sí se han podido realizar todas las pruebas complementarias pertinentes.

Por último, tras analizar en profundidad los resultados de los 26 estudios revisados, se muestran los tipos de biomarcadores plasmáticos que han sido analizados en cada uno de ellos, y la utilidad y fiabilidad que poseen de cara a su empleo en la práctica clínica:

- Proteína tau fosforilada (p-tau) en plasma: Del total de estudios analizados, 21 midieron la p-tau en plasma, y todos ellos ponen de manifiesto que las cifras de proteína tau plasmática están incrementadas en aquellos individuos con EA. Dentro de este grupo podemos distinguir entre dos subtipos:
 - Proteína p-tau181: De 15 estudios que han analizado esta proteína 13 concluyeron que este biomarcador es de utilidad para el diagnóstico preclínico de la EA, mientras que 2 de ellos llegaron a la conclusión de que la proteína p-tau217 tenía mayor precisión ^(22,19). Además, en todos ellos se ha encontrado una elevación de las concentraciones en individuos con EA.

Cinco de ellos han coincidido en que los niveles incrementados en plasma de la misma son de utilidad para distinguir la demencia por EA de la demencia por otras patologías neurodegenerativas, ya que, en el primer caso, las concentraciones de este biomarcador se encuentran mucho más elevadas^(15,16,21,24,36). Los estudios que han llegado a esta conclusión se podrían considerar fiables ya que todos ellos tienen una $n > 200$ (excepto el ⁽¹⁶⁾ cuyo tamaño muestral se queda un poco escaso: $N_1 = 150$; $N_2 = 161$). Además, son

estudios de cohortes, que aunque no posean la misma evidencia científica que los ensayos clínicos, permiten un seguimiento en el tiempo de los pacientes, con una media de 5'6 años, pudiendo observar de esa manera los cambios de los biomarcadores a lo largo del desarrollo de la EA (con excepción del ⁽²⁴⁾ ya que es un estudio con diseño transversal, sin secuencia temporal, por lo que es el que menos precisión podría tener de todos ellos).

Asimismo, varios artículos han llegado a la conclusión de que la EA puede ser detectada en etapas preclínicas y en que sus cifras van en aumento a medida que la enfermedad avanza y se hace más severa, por lo que podría ser empleada como una herramienta útil para el screening de esta patología en Atención Primaria^(15,17,20,24,26,32,33,36). Excepto en dos de ellos en los que la $n < 200$ ^(32, 33) el resto tiene un tamaño muestral considerable para que los resultados puedan ser fiables. Además, la mayoría de ellos son estudios de cohortes con seguimiento temporal de los pacientes incluidos en el ensayo, con una media de 5,4 años de seguimiento, a excepción de dos de ellos cuyo diseño del estudio es transversal^(24, 32).

- Proteína p-tau217: De los 7 estudios que han analizado esta proteína los 7 concluyen en que este biomarcador es de utilidad para el diagnóstico preclínico de la EA. Además, en todos ellos se han encontrado concentraciones elevadas de este biomarcador en individuos diagnosticados de demencia por EA.

En el caso de esta proteína, se ha visto que es de utilidad para discriminar sujetos con deterioro cognitivo leve que desarrollaran una EA, ya que se ha comprobado que un aumento de sus niveles en plasma están relacionados con un mayor riesgo de padecer demencia por patología^(12,18,20). El tamaño muestral de estos estudios no es muy elevado (435; 413 y 883, respectivamente), sin embargo, los tipo de estudios empleados, 1 ensayo clínico ⁽¹²⁾ y 2 estudios de cohortes multicéntricos y prospectivos^(18,20), aportan mayor fiabilidad a los resultados extraídos, destacando la gran evidencia científica que posee el ensayo clínico (calidad alta en función del sistema GRADE).

También se ha observado que este biomarcador se puede detectar en fases preclínicas y que sus cifras están estrechamente relacionadas con las cifras de biomarcadores en LCR y con los hallazgos típicos de la EA en neuroimagen

(depósitos cerebrales de proteína tau y β -amiloide ^(19,22,27,28)). Excepto un estudio cuya n empleada es menor de 200 (n=126) ⁽¹⁹⁾, y en el que además no sale reflejado en el artículo los años de seguimiento de los participantes, el resto han empleado tamaños muestrales considerables, además de hacer un seguimiento temporal de los pacientes al tratarse todos ellos de estudios de cohortes prospectivos. La media de los años de seguimiento en este caso ha sido de 4'67 años. Por último, de estos 4 estudios, hay que destacar el artículo 28, ya que en sus conclusiones se resalta de manera explícita que la proteína p-tau217 sería la que estaría relacionada más estrechamente con el depósito cerebral de sustancia tau y β -amiloide, visto a través de neuroimagen (PET), en la fase prodrómica de la EA.

- Proteína β -amiloide (A β) en plasma:
 - Cociente A β 42/A β 40: La cuantificación de ambas proteínas por separado ha arrojado resultados contradictorios. De los 5 estudios en los que han sido analizadas ambas proteínas por separado, únicamente 2 de ellos han llegado a la conclusión de que los niveles de la proteína A β 42 se encuentran disminuidos en individuos con EA en relación con los niveles plasmáticos de la población sana ^(25,30). De estos dos estudios, a uno de ellos lo podríamos considerar fiable ⁽²⁵⁾ por su elevado tamaño muestral (n=4444), y por su largo periodo de seguimiento (14 años), mientras que en el otro al haberse empleado un tamaño muestral pequeño (n=126) y ser un estudio de tipo transversal que carece de secuencia temporal, nos haría poner en duda la verosimilitud y precisión de las conclusiones extraídas del mismo. Con respecto a los niveles de proteína A β 40, no se ha conseguido obtener resultados de interés, lo que refleja que niveles plasmáticos de la misma no permiten discriminar los pacientes con EA de los pacientes incluidos en el grupo control.

Por otra parte, lo que sí que ha arrojado resultados satisfactorios es el cociente entre ambas proteínas (A β 42/40), que ha sido analizado en 7 estudios ^(12,13,16,23,27,28,34). En 2 de ellos no se han hallado conclusiones de interés acerca de este biomarcador ^(23,28), pero en los 5 restantes sí que se ha observado que los niveles de cociente A β 42/40 tanto en plasma como en LCR se encuentran disminuidos en los pacientes con EA en comparación con los pacientes incluidos

en el grupo control. Asimismo, este biomarcador está relacionado inversamente con el acúmulo de los depósitos de sustancia β -amiloide en el cerebro, es decir, a menor concentración del biomarcador en plasma o en LCR, mayor es la patología cerebral detectada por técnicas de neuroimagen^(13,27,34). Todos estos estudios han empleado un tamaño muestral considerable, excepto uno ⁽¹⁶⁾ cuya n es menor de 200, parámetro que pone en duda su fiabilidad. Con respecto al tipo de estudio empleado hay que destacar la gran evidencia científica que aporta el ensayo clínico ⁽¹²⁾, con una n=435 y 11 años de seguimiento, por lo que la reducción del cociente A β 42/40 sí que se podría considerar un hallazgo fiable.

- Cadenas ligeras de neurofilamentos en plasma (NfLs): Este biomarcador refleja el grado de neurodegeneración y de daño neuronal. Los 11 estudios que han analizado las cifras de NfLs en plasma coinciden en que sus concentraciones se encuentran elevadas en aquellos individuos con deterioro cognitivo y EA en relación con los controles sanos. Excepto en un estudio en el que ha sido empleado un diseño transversal ⁽³⁵⁾, y del que podríamos dudar de su fiabilidad debido a la ausencia de seguimiento, el resto de investigaciones han sido ejecutadas con un tamaño muestral mayor de 200 y con un seguimiento de media de unos 8'6 años, destacando de nuevo la evidencia proporcionada por el ensayo clínico ⁽¹²⁾, ya que este biomarcador ha sido analizado en ese estudio.

Por todo ello, un aumento de las cifras de NfLs en plasma está relacionada con un volumen reducido del hipocampo, de los núcleos pálido, putamen y accumbens y con una mayor atrofia e hipometabolismo cerebral ^(11,23,29,30,35). Sin embargo, es importante destacar que este biomarcador posee poca especificidad para el diagnóstico neuropatológico de la EA, ya que sus niveles están también elevados en otros trastornos neurocognitivos diferentes a la EA, como la demencia frontotemporal, la demencia cortico-basal y la parálisis supranuclear progresiva⁽²⁵⁾. Por otro lado, las cifras de NfLs se van incrementando a medida que evoluciona la EA y son capaces de predecir el grado de deterioro cognitivo del paciente^(13,15,31).

6. CONCLUSIONES

1. La EA constituye hoy en día la principal causa de demencia, sin embargo, se ha observado que el inicio de esta patología se produce muchos años antes de la aparición de los síntomas, hecho que ha creado un reto diagnóstico a solventar en relación con el diagnóstico precoz de la misma.
2. El desarrollo de biomarcadores plasmáticos, menos invasivos y más económicos para el diagnóstico preclínico de la EA se ha convertido en los últimos años en una de las áreas de mayor interés para los investigadores de esta patología, por la enorme repercusión que tendría el poderse detectar, a través de un análisis sanguíneo, los depósitos de sustancia β -amiloide y tau en el cerebro.
3. El objetivo principal de la implementación de los biomarcadores plasmáticos en la práctica clínica es permitir realizar un diagnóstico temprano y preciso de la EA, para poder optimizar el manejo de la enfermedad desde el comienzo de los síntomas clínicos y para permitir la inclusión de un mayor número de pacientes en ensayos clínicos en relación con el manejo terapéutico de esta patología.
4. Los marcadores biológicos más prometedores para el diagnóstico preclínico de la EA son la relación plasmática de las proteínas A β 42/A β 40, la proteína tau fosforilada (p-tau181 y p-tau217) y las cadenas ligeras de neurofilamentos (NfLs).
5. Diversos estudios reportan una correlación entre las concentraciones plasmáticas y en LCR de los biomarcadores de la EA. Estas concentraciones se empiezan a modificar al mismo tiempo en ambos fluidos y mucho antes de que los estudios de neuroimagen se puedan clasificar como patológicos.
6. Los estudios longitudinales realizados hasta el momento han evidenciado que las concentraciones de los biomarcadores plasmáticos van modificándose a lo largo del curso de la enfermedad, por lo que podrían ser de utilidad para predecir el deterioro cognitivo en la EA.
7. La proteína p-tau181 podría ser de gran utilidad para distinguir la demencia por EA de la demencia por otras patologías neurodegenerativas.
8. Entre las limitaciones de los estudios analizados se encontrarían el tamaño muestral, la ausencia de un protocolo estandarizado en los distintos laboratorios y no realizar a todos los participantes las pruebas complementarias necesarias (punción lumbar y técnicas de neuroimagen).
9. A medida que se vayan implementando protocolos estándar para el procesamiento y análisis de muestras plasmáticas en los laboratorios, se establecerán los valores de

referencia y la especificidad y sensibilidad de estos marcadores para poder hacer posible su utilización en la práctica clínica.

10. Los resultados obtenidos hasta el momento son prometedores, pero se requiere un mayor número de estudios y análisis más detallados que permitan corroborar la utilidad de los marcadores plasmáticos como posibles marcadores biológicos de detección, diagnóstico precoz, pronóstico, seguimiento y diagnóstico diferencial de la EA.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Weller J, Budson A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Research*. 2018;7(0):1-9.
2. Lilamand M, Hourregue C, Paquet C. Interest of biological biomarkers in the diagnostic approach of neurocognitive disorders in the elderly. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176(9):677-83.
3. Eratne D, Loi SM, Farrand S, Kelso W, Velakoulis D, Looi JCL. Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Australas Psychiatry*. 2018;26(4):347-57.
4. McKhann G. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2012;7(3):263-9.
5. López-Álvarez J, Agüera-Ortiz LF. Nuevos criterios diagnósticos de la demencia y la enfermedad de Alzheimer: una visión desde la psicogeriatría. *Psicogeriatría*. 2015;5(1):3-14.
6. Javier Barrera López F, Antonio López Beltrán E, Baldivieso Hurtado N, Valeria Maple Álvarez I, Antonia López-Moraila M, Manuel Murillo-Bonilla L, et al. Artículo de Revisión Diagnóstico Actual de la Enfermedad de Alzheimer. *Rev Med Clínica*. 2018;2(2):2-17.
7. Allegri RF, Arizaga RL, Bavec C V, Colli LP, Demey I, Fernández MC, et al. *Neurología Argentina*. 2011;3(2):120-37.
8. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2018;14(4):535-62.
9. Blennow K, Zetterberg H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *J Intern Med*. 2018;284(6):643-63.
10. Zetterberg H, Burnham SC. Blood-based molecular biomarkers for Alzheimer's disease. *Molecular Brain*. 2019; 1:1-7.
11. Mattsson N, Cullen NC, Andreasson U, Zetterberg H, Blennow K. Association between Longitudinal Plasma Neurofilament Light and Neurodegeneration in Patients with Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. 2019;76(7):791-9.
12. Cullen NC, Leuzy A, Janelidze S, Palmqvist S, Svenningsson AL, Stomrud E, et al. Plasma biomarkers of Alzheimer's disease improve prediction of cognitive decline in

- cognitively unimpaired elderly populations. *Nat Commun.* 2021;12(1):1-9.
13. Koychev I, Jansen K, Dette A, Shi L, Holling H. Blood-Based ATN Biomarkers of Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *J Alzheimer's Dis.* 2021;79(1):177-95.
 14. Shi L, Winchester LM, Westwood S, Baird AL, Anand SN, Buckley NJ, et al. Replication study of plasma proteins relating to Alzheimer's pathology. *Alzheimer's Dement.* 2021;17(9):1452-64.
 15. Rauchmann BS, Schneider-Axmann T, Perneczky R. Associations of longitudinal plasma p-tau181 and NfL with tau-PET, A β -PET and cognition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92(12):1289-95.
 16. Delaby C, Alcolea D, Hirtz C, Vialaret J, Kindermans J, Morichon L, et al. Blood amyloid and tau biomarkers as predictors of cerebrospinal fluid profiles. *J Neural Transm.* 2022;129(2):231-7.
 17. Simrén J, Leuzy A, Karikari TK, Hye A, Benedet AL, Lantero-Rodriguez J, et al. The diagnostic and prognostic capabilities of plasma biomarkers in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2021;17(7):1145-56.
 18. Brickman AM, Manly JJ, Honig LS, Sanchez D, Reyes-Dumeyer D, Lantigua RA, et al. Plasma p-tau181, p-tau217, and other blood-based Alzheimer's disease biomarkers in a multi-ethnic, community study. *Alzheimer's Dement.* 2021;17(8):1353-64.
 19. Barthélemy NR, Horie K, Sato C, Bateman RJ. Blood plasma phosphorylated-tau isoforms track CNS change in Alzheimer's disease. *J Exp Med.* 2020;217(11):1-12.
 20. Palmqvist S, Tideman P, Cullen N, Zetterberg H, Blennow K, Dage JL, et al. Prediction of future Alzheimer's disease dementia using plasma phospho-tau combined with other accessible measures. *Nat Med.* 2021;27(6):1034-42.
 21. Janelidze S, Mattsson N, Palmqvist S, Smith R, Beach TG, Serrano GE, et al. Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia. *Nat Med.* 2020;26(3):379-86.
 22. Palmqvist S, Janelidze S, Quiroz YT, Zetterberg H, Lopera F, Stomrud E, et al. Discriminative Accuracy of Plasma Phospho-tau217 for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;324(8):772-81.
 23. Palmqvist S, Insel PS, Stomrud E, Janelidze S, Zetterberg H, Brix B, et al. Cerebrospinal fluid and plasma biomarker trajectories with increasing amyloid deposition in Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med.* 2019;11(12):1-13.
 24. Suárez-Calvet M, Karikari TK, Ashton NJ, Lantero Rodríguez J, Milà-Alomà M, et al. Novel tau biomarkers phosphorylated at T181, T217 or T231 rise in the initial stages

of the preclinical Alzheimer's continuum when only subtle changes in A β pathology are detected. *EMBO Mol Med.* 2020;12(12):1-19.

25. de Wolf F, Ghanbari M, Licher S, McRae-McKee K, Gras L, Weverling GJ, et al. Plasma tau, neurofilament light chain and amyloid- β levels and risk of dementia; a population-based cohort study. *Brain.* 2020;143(3):1220-32.
26. Karikari TK, Benedet AL, Ashton NJ, Lantero Rodriguez J, Snellman A, Suárez-Calvet M, et al. Diagnostic performance and prediction of clinical progression of plasma phospho-tau181 in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Mol Psychiatry.* 2021;26(2):429-42.
27. Janelidze S, Palmqvist S, Leuzy A, Stomrud E, Verberk IMW, Zetterberg H, et al. Detecting amyloid positivity in early Alzheimer's disease using combinations of plasma A β 42/A β 40 and p-tau. *Alzheimer's Dement.* 2022;18(2):283-93.
28. Leuzy A, Smith R, Cullen NC, Strandberg O, Vogel JW, Binette AP, et al. Biomarker-Based Prediction of Longitudinal Tau Positron Emission Tomography in Alzheimer Disease. *JAMA Neurol.* 2022;79(2):149-58.
29. Benedet AL, Leuzy A, Pascoal TA, Ashton NJ, Mathotaarachchi S, Savard M, et al. Stage-specific links between plasma neurofilament light and imaging biomarkers of Alzheimer's disease. *Brain.* 2020;143(12):3793-804.
30. Shi Y, Lu X, Zhang L, Shu H, Gu L, Wang Z, et al. Potential Value of Plasma Amyloid- β , Total Tau, and Neurofilament Light for Identification of Early Alzheimer's Disease. *ACS Chem Neurosci.* 2019;10(8):3479-85.
31. Cavedo E, Lista S, Houot M, Vergallo A, Grothe MJ, Teipel S, et al. Plasma tau correlates with basal forebrain atrophy rates in people at risk for Alzheimer disease. *Neurology.* 2020;94(1):30-41.
32. Yang CC, Chiu MJ, Chen TF, Chang HL, Liu BH, Yang SY. Assay of plasma phosphorylated tau protein (threonine 181) and total tau protein in early-stage Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis.* 2018;61(4):1323-32.
33. Lantero Rodriguez J, Karikari TK, Suárez-Calvet M, Troakes C, King A, Emersic A, et al. Plasma p-tau181 accurately predicts Alzheimer's disease pathology at least 8 years prior to post-mortem and improves the clinical characterisation of cognitive decline. *Acta Neuropathol.* 2020;140(3):267-78.
34. Pérez-Grijalba V, Romero J, Pesini P, Sarasa L, Monleón I, San-José I, et al. Plasma A β 42/40 Ratio Detects Early Stages of Alzheimer's Disease and Correlates with CSF and Neuroimaging Biomarkers in the AB255 Study. *J Prev Alzheimer's Dis.* 2019;6(1):34-41.

35. Pereira JB, Westman E, Hansson O. Association between cerebrospinal fluid and plasma neurodegeneration biomarkers with brain atrophy in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2017;58:14-29.
36. Karikari TK, Pascoal TA, Ashton NJ, Janelidze S, Benedet AL, Rodriguez JL, et al. Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer's disease: a diagnostic performance and prediction modelling study using data from four prospective cohorts. *Lancet Neurol*. 2020;19(5):422-33.